

⑩ 日本国特許庁 (J P)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭61-254578

⑬ Int. Cl.<sup>4</sup>

C 07 D 293/12  
A 61 K 31/41

識別記号

ABB  
ABE

庁内整理番号

7330-4C

⑭ 公開 昭和61年(1986)11月12日

※審査請求 未請求 発明の数 3 (全11頁)

⑮ 発明の名称 新規のベンゾイソセレナゾロニル誘導体、その製法およびそれを含有する医薬製剤

⑯ 特 願 昭61-94992

⑰ 出 願 昭61(1986)4月25日

優先権主張 ⑱1985年4月27日⑲西ドイツ(D E)⑳P3515273.7

㉑ 発 明 者 アンドレ ウェルター ベルギー国 ベー-4610 ベイソーヘフセイ、グラン ルツ 84

㉒ 出 願 人 アー. ナターマン ウ ドイツ連邦共和国 デー -5000 ケルン 30 ナターマント コンパニー ゲ ナレー 1  
ゼルンヤフト ミット  
ベシユレンクテルハ  
フツング

㉓ 代 理 人 弁理士 青木 朗 外4名  
最終頁に続く

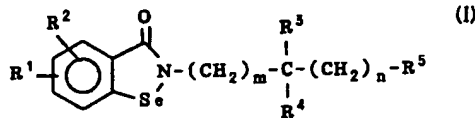
明 細 書

1. 発明の名称

新規のベンゾイソセレナゾロニル誘導体、  
その製法およびそれを含有する医薬製剤

2. 特許請求の範囲

1. 一般式(I)



[式中、

R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は同一であるか異なっていて独立して水素原子、ハロゲン原子、C<sub>1-4</sub> のアルキル基、C<sub>1-4</sub> のアルコキシ基、トリフルオロメチル基もしくはニトロ基であるかまたは一緒になってメチレンジオキシ基であり、

R<sup>3</sup> は水素原子、直鎖または分岐鎖の C<sub>1-4</sub> アルキル基、メルカプト-C<sub>1-2</sub> アルキル基、メチルチオ-C<sub>1-2</sub> アルキル基またはフェニルメチル基であり、

R<sup>4</sup> は水素原子またはメチル基であり、

R<sup>5</sup> は水素原子、メチル基、C<sub>3-8</sub> シクロアルキル基、-COOH基、-CONH<sub>2</sub>基、-CN基または

-COOR<sup>6</sup> 基であり、R<sup>6</sup> は直鎖または分岐鎖の C<sub>1-4</sub> アルキル基であり、そして

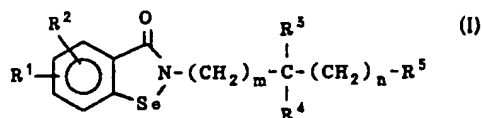
m および n は同一であるか異なっていて 0 または整数 1~8 であり、そして n=6 の場合のアルキレン鎖 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- は 1,4-シクロヘキシレン基として存在することもできるものとする]

のベンゾイソセレナゾロニル誘導体。

2. 前記式(I)において、R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は同一であるか異なっていて独立して水素原子、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、メチル基、メトキシ基、トリフルオロメチル基、もしくはニトロ基であるかまたは一緒になってメチレンジオキシ基であり、R<sup>3</sup> は水素原子、直鎖または分岐鎖の C<sub>1-4</sub> アルキル基、メルカプト-C<sub>1-2</sub> アルキル基、メチルチオ-C<sub>1-2</sub> アルキル基またはフェニルメチル基であり、R<sup>4</sup> は水素原子またはメチル基であり、R<sup>5</sup> は水素原子、メチル基、C<sub>3-8</sub> シクロアルキル基、

-COOH基、-CONH<sub>2</sub>基または-COOR<sup>6</sup>基であり、R<sup>6</sup>はメチル基、エチル基または第三ブチル基であり、そしてmおよびnは同一であるか異なっていて0または整数1~8である前記式(I)の特許請求の範囲第1項記載の化合物。

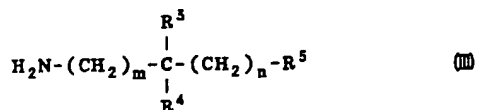
3. 一般式(I)



[式中、

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は同一であるか異なっていて独立して水素原子、ハロゲン原子、C<sub>1-4</sub>のアルキル基、C<sub>1-4</sub>のアルコキシ基、トリフルオロメチル基もしくはニトロ基であるかまたは一緒になってメレンジオキシ基であり、

R<sup>3</sup>は水素原子、直鎖または分岐鎖のC<sub>1-4</sub>アルキル基、メルカプト-C<sub>1-2</sub>アルキル基、メチルチオ-C<sub>1-2</sub>アルキル基またはフェニルメチル基であり、



[式中R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は式(I)で与えた意味をもち、その中で反応に關与する可能性のある基は通常の方法で予じめ保護しておくものとする]の化合物のアミノ基とを、それ自体公知の方法で閉環条件下で反応させて前記一般式(I)のベンゾイソセリナゾロニル誘導体を形成することを特徴とする、前記誘導体の製法。

4. 式(II)のアミノカルボン酸をワン・ポット法において還流条件下で適当な溶媒中でまずトリメチルシリルエステルに変化させ、その化合物を0℃に冷却後、対応するo-クロロセリノ安息香酸クロリドと必要量のトリメチルアミンを加えて反応させベンゾイソセリナゾロニルアルカン酸トリメチルシリルエステルに縮合し、それから最後に、得られた生成物から保護性トリメチルシリル

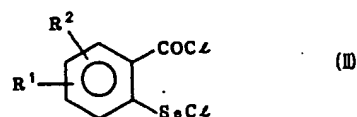
R<sup>4</sup>は水素原子またはメチル基であり、

R<sup>5</sup>は水素原子、メチル基、C<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、-COOH基、-CONH<sub>2</sub>基、-CN基または-COOR<sup>6</sup>基であり、R<sup>6</sup>は直鎖または分岐鎖の

C<sub>1-4</sub>アルキル基であり、そして

mおよびnは同一であるか異なっていて0または整数1~8であり、そしてn=6の場合のアルキレン鎖-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-は1,4-シクロヘキシレン基として存在することもできるものとする]

のベンゾイソセリナゾロニル誘導体を製造するにあたり、一般式(III)

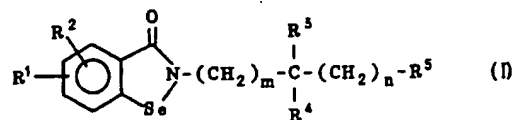


[式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は前記一般式(I)で与えた意味をもつ]

のo-クロロセリノ安息香酸クロリドと一般式(III)以下余白

エステル基を通常の方法で脱離し、式(I)においてR<sup>5</sup>が-COOH基である遊離カルボン酸[これは通常の加工法によって式(I)の化合物を提供する]を生成することからなる式(I)(ただしR<sup>5</sup>は-COOH基である)の化合物を調製する特許請求の範囲第3項に記載の方法。

5. 一般式(I)



[式中、

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は同一であるか異なっていて独立して水素原子、ハロゲン原子、C<sub>1-4</sub>のアルキル基、C<sub>1-4</sub>のアルコキシ基、トリフルオロメチル基もしくはニトロ基であるかまたは一緒になってメレンジオキシ基であり、

R<sup>3</sup>は水素原子、直鎖または分岐鎖のC<sub>1-4</sub>アルキル基、メルカプト-C<sub>1-2</sub>アルキル基、メチルチオ-C<sub>1-2</sub>アルキル基またはフェニルメチル基であ

り、

$R^4$  は水素原子またはメチル基であり、

$R^5$  は水素原子、メチル基、 $C_3-8$  シクロアルキ

ル基、 $-COOH$ 基、 $-CONH_2$ 基、 $-CN$ 基または

$-COOR^6$ 基であり、 $R^6$ は直鎖または分岐鎖の

$C_{1-4}$  アルキル基であり、そして

$m$ および $n$ は同一であるか異なっていて0または

整数1~8であり、そして $n=6$ の場合のアルキ

レン鎖 $-(CH_2)_n-$ は1,4-シクロヘキシレン基

として存在することもできるものとする]

のベンゾイソセリナゾロニル誘導体を活性成分と

して、通常の医薬用の賦形剤および担体との混合

物の形で含むことを特徴とする、医薬製剤。

### 3. 発明の詳細な説明

本発明は、新規のベンゾイソセリナゾロニル誘導体、その調製およびこれらの化合物を含有する医薬製剤に関する。

抗動脈硬化症性および炎症抑制能をもつベンゾ

イソセリナゾロンは例えばDE-OS 30 27 073

(US特許4,352,799); DE-OS 30 27 075

$-COOR^6$ 基であり、 $R^6$ は直鎖または分岐鎖の $C_{1-4}$

アルキル基であり、そして

$m$ および $n$ は同一であるか異なっていて0または

整数1~8であり、そして $n=6$ の場合のアルキ

レン鎖 $-(CH_2)_n-$ は1,4-シクロヘキシレン基

として存在することもできるものとする]

のベンゾイソセリナゾロニル誘導体が価値のある

薬理学的特性を示すことを見出した。

好ましい化合物は、式(I)中 $R^1$ および $R^2$ が同一

であるか相異なっていて独立に水素原子、フッ素

原子、塩素原子、臭素原子、メチル基、メトキシ

基、トリフルオロメチル基、ニトロ基であるかあ

るいは一緒になってメチレンジオキシ基を意味し、

$R^3$ が水素原子、直鎖または分岐鎖の $C_{1-4}$ アル

キル基、メルカプト- $C_{1-2}$ アルキル基、メチル

チオ- $C_{1-2}$ アルキル基もしくはフェニルメチル

基であり、 $R^4$ が水素原子またはメチル基であり、

$R^5$ が $-COOH$ 基であり、そして $m$ および $n$ が0で

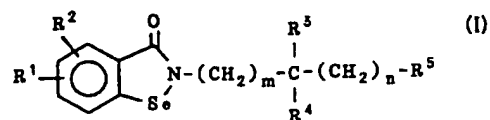
ある式(I)のベンゾイソセリナゾロニル誘導体であ

る。

(US特許4,418,069); DE-OS 32 26 284;

DE-OS 32 26 286に繰返し記述されている。

本発明者は、一般式(I)



[式中、

$R^1$ および $R^2$ は同一であるか異なっていて独立し

て水素原子、ハロゲン原子、 $C_{1-4}$ のアルキル基、

$C_{1-4}$ のアルコキシ基、トリフルオロメチル基も

しくはニトロ基であるかまたは一緒になってメチ

レンジオキシ基であり、

$R^3$ は水素原子、直鎖または分岐鎖の $C_{1-4}$ アル

キル基、メルカプト- $C_{1-2}$ アルキル基、メチル

チオ- $C_{1-2}$ アルキル基またはフェニルメチル基

であり、

$R^4$ は水素原子またはメチル基であり、

$R^5$ は水素原子、メチル基、 $C_3-8$ シクロアルキ

ル基、 $-COOH$ 基、 $-CONH_2$ 基、 $-CN$ 基または

特に好ましい化合物は、式中 $R^3$ および $R^4$ が共

にメチル基であり、 $R^5$ が水素原子またはメチル

基であり、そして $m$ および $n$ が0である化合物で

ある。

異なる置換基 $R^3$ および $R^4$ に基づいて対応する

炭素原子にキラル<sup>中心</sup>をもつことができる式(I)の化合

物は、使用する出発物質の性質により、ラセミ化

合物としてあるいはD-またはL-鏡像体の形で

存在し得る。ラセミ化合物を分離することが望ま

しい場合には、ジアステレオマー塩の形成を介す

る適切な光学活性塩基を使用することにより、

あるいは光学活性カラム材料上におけるクロマ

トグラフィーによってそれ自体公知の方法に従っ

て都合よく実施する。

本発明の化合物を例示すれば次のようなもので

ある。

1,2-ベンゾイソセリナゾール-3(2H)

-オン-2-イル酢酸、

1,2-ベンゾイソセリナゾール-3(2H)

-オン-2-イル酢酸メチルエステル、

L-2-(1,2-ベンゾイソセリナゾール-3(2H)-オン-2-イル)-プロピオン酸、

L-2-(1,2-ベンゾイソセリナゾール-3(2H)-オン-2-イル)-プロピオン酸アミド、

L-2-(6-クロロ-1,2-ベンゾイソセリナゾール-3(2H)-オン-2-イル)-プロピオン酸、

L-2-(6-フルオロ-1,2-ベンゾイソセリナゾール-3(2H)-オン-2-イル)-プロピオン酸、

L-2-(6-メチル-1,2-ベンゾイソセリナゾール-3(2H)-オン-2-イル)-プロピオン酸、

L-2-(6-トリフルオロメチル-1,2-ベンゾイソセリナゾール-3(2H)-オン-2-イル)-プロピオン酸、

L-2-(7-ニトロ-1,2-ベンゾイソセリナゾール-3(2H)-オン-2-イル)-プロピオン酸、

3(2H)-オン-2-イル)-4-メチルチオ酪酸、

DL-2-(1,2-ベンゾイソセリナゾール-3(2H)-オン-2-イル)-3-フェニルプロピオン酸、

L-2-(1,2-ベンゾイソセリナゾール-3(2H)-オン-2-イル)-3-メチル酪酸、

DL-2-(1,2-ベンゾイソセリナゾール-3(2H)-オン-2-イル)-3-メチル酪酸、

L-2-(1,2-ベンゾイソセリナゾール-3(2H)-オン-2-イル)-4-メチル吉草酸、

5-(1,2-ベンゾイソセリナゾール-3(2H)-オン-2-イル)-吉草酸、

6-(1,2-ベンゾイソセリナゾール-3(2H)-オン-2-イル)-カプロン酸、

8-(1,2-ベンゾイソセリナゾール-3(2H)-オン-2-イル)-オクタン酸、

10-(1,2-ベンゾイソセリナゾール-3(2H)-オン-2-イル)-デカン酸、

L-2-(7-メトキシ-1,2-ベンゾイソセリナゾール-3(2H)-オン-2-イル)-プロピオン酸、

L-2-(6,7-メチレンジオキシ-1,2-ベンゾイソセリナゾール-3(2H)-オン-2-イル)-2-プロピオン酸、

2-(1,2-ベンゾイソセリナゾール-3(2H)-オン-2-イル)-2-メチルプロピオン酸、

2-(7-メトキシ-1,2-ベンゾイソセリナゾール-3(2H)-オン-2-イル)-2-メチルプロピオン酸、

3-(1,2-ベンゾイソセリナゾール-3(2H)-オン-2-イル)-プロピオン酸、

4-(1,2-ベンゾイソセリナゾール-3(2H)-オン-2-イル)-酪酸、

L-2-(1,2-ベンゾイソセリナゾール-3(2H)-オン-2-イル)-3-メチルチオプロピオン酸、

L-2-(1,2-ベンゾイソセリナゾール-

12-(1,2-ベンゾイソセリナゾール-3(2H)-オン-2-イル)-ドデカン酸、

14-(1,2-ベンゾイソセリナゾール-3(2H)-オン-2-イル)-テトラデカン酸、

16-(1,2-ベンゾイソセリナゾール-3(2H)-オン-2-イル)-ヘキサデカン酸、

18-(1,2-ベンゾイソセリナゾール-3(2H)-オン-2-イル)-オクタデカン酸、

トランス-4-(1,2-ベンゾイソセリナゾール-3(2H)-オン-2-イルメチル)-シクロヘキササンカルボン酸、

1,2-ベンゾイソセリナゾール-3(2H)-オン-2-イル-アセトニトリル、

2-シクロプロピルメチル-1,2-ベンゾイソセリナゾール-3(2H)-オン、

2-シクロヘキシルメチル-1,2-ベンゾイソセリナゾール-3(2H)-オン、

2-ヒ-ブチル-7-メチル-1,2-ベンゾイソセリナゾール-3(2H)-オン、

2-シクロヘキシルメチル-6-フルオロ-1,

2-ベンゾイソセレナゾール-3(2H)-オン、  
 2-シクロヘキシルメチル-7-メトキシ-1、  
 2-ベンゾイソセレナゾール-3(2H)-オン、  
 2-シクロヘプチルメチル-1、2-ベンゾイ  
 ソセレナゾール-3(2H)-オン、  
 2-t-ブチル-6-クロロ-1、2-ベンゾ  
 イソセレナゾール-3(2H)-オン、  
 5-クロロ-2-オクチル-1、2-ベンゾイ  
 ソセレナゾール-3(2H)-オン、  
 2-t-ブチル-5-ニトロ-1、2-ベンゾ  
 イソセレナゾール-3(2H)-オン、  
 2-シクロヘプチルメチル-6、7-メチレン  
 ジオキシ-1、2-ベンゾイソセレナゾール-3  
 (2H)-オン、  
 2-ペンチル-1、2-ベンゾイソセレナゾ  
 ール-3(2H)-オン、  
 2-ヘキシル-1、2-ベンゾイソセレナゾ  
 ール-3(2H)-オン、  
 2-オクチル-1、2-ベンゾイソセレナゾ  
 ール-3(2H)-オン、

2-デシル-1、2-ベンゾイソセレナゾ  
 ール-3(2H)-オン、  
 2-ドデシル-1、2-ベンゾイソセレナゾ  
 ール-3(2H)-オン、  
 2-ヘキサデシル-1、2-ベンゾイソセレ  
 ナゾール-3(2H)-オン、  
 2-オクタデシル-1、2-ベンゾイソセレ  
 ナゾール-3(2H)-オン、  
 2-t-ブチル-1、2-ベンゾイソセレナ  
 ール-3(2H)-オン、  
 2-イソプロピル-1、2-ベンゾイソセレ  
 ナゾール-3(2H)-オン、  
 2-t-ブチル-7-ニトロ-1、2-ベン  
 ゾイソセレナゾール-3(2H)-オン、および  
 2-イソプロピル-7-トリフルオロメチル-  
 1、2-ベンゾイソセレナゾール-3(2H)-  
 オン。

式(I)の本発明の化合物は価値ある薬理学的特徴  
 をもつ。炎症抑制効果を立証するためにコブラ蛇  
 毒因子(CVF:Cobra-Venom-Factor)による浮

腫を選んだ。そのわけは、リポキシゲナーゼ  
 (lipoxygenase)と共にシクロオキシゲナーゼ  
 (cyclooxygenase)を抑制する物質例えばフェニ  
 ドン(phenidone)ならびに免疫調整性化合物例  
 えばレバミゾール(levamisole)がカラジニン  
 (carragenine)・テスト[エス・レイク(S.Leyk)、  
 イー・エチエンバーグ(E.Etschenberg)、ユー  
 ・ハディング(U.Hadding)、ジェイ・ウィンケルマ  
 ン(J.Winkelmann), Agent and Actions 13,  
 437-438(1983)]におけると同じくCVF-  
 浮腫-テストにおいて有意の抑制効果を示すこと  
 が知られているからである。CVF-浮腫は、急性  
 および慢性の炎症の過程に重要な役割をもつ補体  
 系(complement system)の活性化に由来しそこ  
 でそれは免疫複合体(immuno complexes)の活  
 動に影響を与える。特に驚かされるのは参照用物質  
 エプセレン(Ebselen)、INN(1-フェニル-1、  
 2-ベンゾイソセレナゾール-3(2H)オン)  
 と比べて本発明の化合物の活性がすぐれている程  
 度である。

CVF-浮腫におけるED<sub>50</sub>(mg/kg P.O.)の値

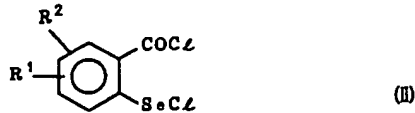
物質	ED <sub>50</sub> (mg/kg P.O.)
エプセレン(参照用物質)	56.2
DL-2-(1、2-ベンゾイソセ レナゾール-3(2H)-オン- 2-イル)-3-メチル酪酸	5.0
2-イソプロピル-1、2-ベン ゾイソセレナゾール-3(2H) -オン	10.3
2-t-ブチル-1、2-ベン ゾイソセレナゾール-3(2H)- オン	17.7

式(I)の本発明の化合物は数多くの疾患の処置、  
 例えば伝染病の予防および治療に、免疫系の刺激  
 に、もしくはセレン欠乏疾患[W.クラウス(Kraus)  
 およびP.エーム(Oehm), Das Deutsche  
 Gesundheitswesen, 1979, 34(37),  
 1713-1718および1979, 34(37),  
 1769-1773に定義されている]において使  
 用することができる。

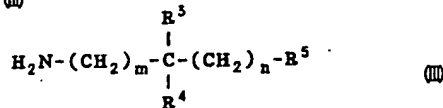
しかしながら、式(I)のベンゾイソセレナゾ  
 ール誘導体はとりわけ抗動脈硬化症および炎症抑制

能を特徴とするものである。特にそれら化合物はリウマチ性疾患例えば関節症 (arthrosis) または慢性多発性関節症の治療に、肝臓療法に、乾せんのような皮膚病の治療の目的に適合している。これらの新規化合物は毒性をもたず、しかも公知の炎症抑制剤とは異なり、いかなる潰瘍形成もしくは胃腸に刺激を与えないので、非常に良好な適合を特徴とするものである。

本発明の化合物は、それ自体公知の方法に従って調製される。一般式(II)



[式中、 $R^1$  および  $R^2$  は式(I)に与えた意味をもつ] の  $\alpha$ -クロロセレン安息香酸クロリドを閉環条件下で式(III)



とりわけ好ましい方法は、式(I)において  $R^5$  がカルボキシル基を表わす化合物の製法であって、ワン・ポット法において対応する式(III)のアミノカルボン酸を適当な溶媒中で還流条件下でトリメチルシリルエステルに変え、これを0℃まで冷却してから対応する  $\alpha$ -クロロセレン安息香酸クロリドと必要量のトリエチルアミンとを添加してから縮合させてベンゾイソセレンアゾニアルカン酸トリメチルシリルエステルを形成し、ついで生成化合物中に保護基として存在するトリメチルシリル基を通常の方法で最終的に脱離して、 $R^5=\text{COOH}$  (例えば遊離のカルボキシル基)である対応する式(I)の遊離のカルボン酸を生成する方法である。

対応する  $\alpha$ -クロロセレン安息香酸クロリドは A.ルウエト (Ruwet) および M.レンソン (Renson)、ベルギー化学協会会報 (Bull. Soc. Chim. Belg.) 1966、76、157-163 および W.R. ガイスウエイト (Gaythwaite)、J.ケニヨン (Kenyon) および H.フィリップス (Phillips)、化学協会ジャーナル (J.Chem.Soc.) (1928)、

[式中  $R^3$ 、 $R^4$  および  $R^5$  は式(I)で与えた意味をもつ]

の化合物のアミノ基と反応させて式(I)のベンゾイソセレンアゾニル誘導体を形成する。式(III)の化合物中の反応性基 (例えば遊離カルボキシル基) は通常の方法で予じめ保護しておく。

以下余白

2280に述べられる方法に従って調製する。

式(III)の出発化合物としては例えば次の化合物を使用し得る。

2-クロロセレン-4-クロロベンゾイルクロリド、

2-クロロセレン-4-フルオロベンゾイルクロリド、

2-クロロセレン-4-プロモベンゾイルクロリド、

2-クロロセレン-4-メチルベンゾイルクロリド、

2-クロロセレン-4-メトキシベンゾイルクロリド、

2-クロロセレン-4-トリフルオロメチルベンゾイルクロリド、

2-クロロセレン-5-クロロベンゾイルクロリド、

2-クロロセレン-5-ニトロベンゾイルクロリド、

2-クロロセレン-3-メトキシベンゾイルク

ロリド、

2-クロロセレン-3-ニトロベンゾイルクロリド、および

2-クロロセレン-3,4-メチレンジオキシベンゾイルクロリド。

式Ⅳの出発化合物は公知化合物であり、例えばアミノ酢酸、アミノ酢酸メチルエステル、L-2-アミノプロピオン酸、D-2-アミノプロピオン酸、DL-2-アミノプロピオン酸エチルエステル、DL-2-アミノプロピオン酸エチルエステル、DL-2-アミノプロピオン酸 $\epsilon$ -ブチルエステル、L-2-アミノプロピオン酸アミド、2-アミノ-イソ酪酸、3-アミノプロピオン酸、3-アミノプロピオン酸メチルエステル、4-アミノ酪酸、4-アミノ酪酸エチルエステル、DL-2-アミノ酪酸エチルエステル、L-2-アミノ-3-メルカプトプロピオン酸、L-2-アミノ-2-メチルチオプロピオン酸、L-2-アミノ-4-メチルチオ酪酸、DL-2-アミノ-3-フェニルプロピオン酸、L-2-アミノ-3-メチル酪酸、L

錠、カプセル、座薬、顆粒、溶液、エマルジョンまたは懸濁液の形状で存在するものである。服用量は通常一日当り1000mg~10000mg好ましくは3000mg~30000mgであり、投薬は一回の投薬でまたは用量を分割して数回にわけて行われる。本発明の化合物の調製を以下の実施例によって更に詳細に説明する。例中に示される融点はBüchi 510式融点測定装置によって測定し、補正は行っていない。

#### 例1

3-(1,2-ベンゾイソセリナゾール-3(2H)-オン-2-イル)プロピオン酸

クロロホルム200mlとアセトニトリル(無水)40mlとの中の3-アミノプロピオン酸8.9g(0.1モル)の溶液に、クロロトリメチルラン10.86g(0.1モル)を加える。混合物を3時間還流してから0℃まで冷す。o-クロロセレン安息香酸クロリド2.27g(0.09モル)を加えてから、攪拌下にトリエチルアミン3.03g(0.3モル)を滴加する。混合物の攪拌を2時間

2-アミノ-4-メチル吉草酸、5-アミノ吉草酸、6-アミノカブロン酸、8-アミノオクタノ酸、10-アミノデカン酸、12-アミノドデカン酸、14-アミノテトラデカン酸、16-アミノヘキサデカン酸、18-アミノオクタデカン酸、トランス-4-アミノメチルシクロヘキサノカルボン酸、アミノアセトニトリル、アミノメチルシクロプロパン、アミノメチルシクロヘキサン、アミノメチルシクロオクタン、ペンチルアミン、ヘキシルアミン、オクチルアミン、デシルアミン、ドデシルアミン、ヘキサデシルアミン、オクタデシルアミン、イソプロピルアミン、 $\epsilon$ -ブチルアミンである。

本発明はまた式(I)の化合物を含有する医薬製剤にも関する。本発明の医薬製剤とは、薬理的活性をもつ化合物を単独でまたは通常医薬として受け入れられる担体と共に含有する、経腸的例えば経口または経直腸あるいは非経口の投与用の製剤である。好都合なのは、活性成分の医薬製剤が望ましい投与に適した単独の用量、例えば錠剤、糖衣

錠から最後にクエン酸の5%水溶液200mlと炭酸水素ナトリウムの10%水溶液200mlとで洗浄する。水相を希塩酸で酸性化してから沈殿を吸引によって除去し、メタノールから再結晶させる。

収量: 10.3g(理論値の38%)、

融点: 188-190℃。

#### 例2

4-(1,2-ベンゾイソセリナゾール-3(2H)-オン-2-イル)-酪酸

o-クロロセレン安息香酸クロリド2.27gと4-アミノ酪酸10.31gとから例1と同様の手順によって得られる。

収量: 9.97g(理論値の35%)、

融点: 142-145℃。

#### 例3

6-(1,2-ベンゾイソセリナゾール-3(2H)-オン-2-イル)-カブロン酸

o-クロロセレン安息香酸クロリド2.27gと6-アミノカブロン酸13.1gとから例1と同様

の手順によって得られる。

収量：13.24g(理論値の42.3%)、

融点：100-103℃。

例4

1,2-ベンゾイソセリナゾール-3(2H)-  
オン-2-イル-酢酸

o-クロロセレン安息香酸クロリド11.35g  
とアミノ酢酸3.75gとから例1と同様の手順に  
よって得られる。

収量：4.76g(理論値の39.5%)、

融点：197-200℃。

例5

トランス-4-(1,2-ベンゾイソセリナゾー  
ル-3(2H)-オン-2-イル-メチル)-シ  
クロヘキサン-カルボン酸

水100ml中のトランス-4-(アミノメチル)  
シクロヘキサン-カルボン酸10g(0.0636モ  
ル)と水酸化ナトリウム8g(0.2モル)との溶  
液に、o-クロロセレン安息香酸クロリド16.2  
g(0.0636モル)を氷で冷却しながら添加す

収量：8.18g(理論の46.3%)、

融点：104-105℃。

例8

DL-2-(1,2-ベンゾイソセリナゾール-  
3(2H)-オン-2-イル)フェニル-3-プ  
ロピオン酸

o-クロロセレン安息香酸クロリド11.35g  
とDL-フェニアラニン8.26gとから例1と  
同様の手順で得られる。

収量：4.47g(理論の31.9%)、

融点：165℃。

例9

(1,2-ベンゾイソセリナゾール-3(2H)  
-オン-2-イル)-酢酸ニトリル

o-クロロセレン安息香酸クロリド11.35g  
と8-アミノアセトニトリル2.79gとから例1  
と同様の手順で得られる。

収量：3.6g(理論の3.4%)、

融点：164-167℃。

以下余白

る。混合物を室温で更に一晩中攪拌する。希塩酸  
でpH2まで酸性化してから、沈殿を吸引除去し、  
次いでシリカゲルカラム(溶離剤は9:1比のジ  
クロロメタン/メタノール)上で精製する。

収量：6.2g(理論の28.8%)、

融点：199-201℃。

例6

8-(1,2-ベンゾイソセリナゾール-3(2H)  
-オン-2-イル)-オクタン酸

o-クロロセレン安息香酸クロリド11.35g  
とアミノオクタン酸7.96gとから例1の手順と  
同様に作られる。

収量：6g(理論の40%)、

融点：132-135℃。

例7

12-(1,2-ベンゾイソセリナゾール-3(2H)  
-オン-2-イル)-ドデカン酸

o-クロロセレン安息香酸クロリド11.35g  
とアミノドデカン酸10.76gとから例1と同様  
の手順で得られる。

例10

L-2-(1,2-ベンゾイソセリナゾール-  
3(2H)-オン-2-イル)-プロピオン酸

o-クロロセレン安息香酸クロリド11.35g  
とアミノプロピオン酸4.45gとから例1と同様  
の手順で得られる。

収量：1.68g(理論の14%)、

融点：211-215℃。

例11

4-(7-メチル-(1,2-ベンゾイソセリナ  
ゾール-3(2H)-オン-2-イル)-酪酸

2-クロロセレン-3-メチル安息香酸クロリ  
ド2.69gと4-アミノ酪酸1.03gとから例1  
と同様の手順で得られる。

収量：0.98g(理論の44.7%)、

融点：168-170℃。

例12

トランス-4-(1,2-ベンゾイソセリナゾー  
ル-3(2H)-オン-2-イル-メチル)シク  
ロヘキサン-カルボン酸メチルエステル



5℃において水150ml中のトランス-4-アミノ-メチル-シクロヘキサン-カルボン酸メチルエステル-塩酸塩4.09g(0.02モル)と炭酸水素ナトリウム4.96g(0.06モル)との溶液にジイソプロピルエーテル100ml中のo-クロロセレン安息香酸クロリド5g(0.02モル)の溶液を40分間以内に滴加する。生成した沈澱を吸引除去し、少量のジエチルエーテルで洗い、次いで水で洗浄する。不溶性残渣はエタノール/エーテルから再結晶する。

収量: 2.6g(理論の37.2%)、

融点: 138℃。

#### 例13

1,2-ベンゾイソセレンアゾール-3(2H)-オン-2-イル-酢酸エチルエステル

o-クロロセレン安息香酸クロリド3.06gとアミノ酢酸エチルエステル塩酸塩1.68gとから例12と同様の手順で得られる。

収量: 1.48g(理論の43.2%)、

融点: 123-124℃。

クロリド5.1gとL-バリン2.5gとから得られる。

収量: 4.6g(理論の77.2%)、

融点: 165℃。

#### 例17

D-2-(1,2-ベンゾイソセレンアゾール-3(2H)-オン-2-イル)3-メチル酪酸

例1と同様の手順で2-クロロセレン安息香酸クロリド5.1gとD-バリン2.5gとから得られる。

収量4.8g(理論の80.5%)、

融点: 164-166℃。

#### 例18

L-2-(1,2-ベンゾイソセレンアゾール-3(2H)-オン-2-イル)-3-メチル吉草酸

例1と同様の手順で2-クロロセレン安息香酸クロリド4.54gと2-アミノ-3-メチル-吉草酸2.62gとから得られる。

収量: 2.6g(理論の42%)、

#### 例14

2-(1,2-ベンゾイソセレンアゾール-3(2H)-オン-2-イル)2-メチルプロピオン酸

例1と同様の手順で2-クロロセレン安息香酸クロリド4.54gと2-アミノ-2-メチルプロピオン酸2.06gとから得られる。

収量: 4g(理論の70%)、

融点: 215℃。

#### 例15

DL-2-(1,2-ベンゾイソセレンアゾール-3(2H)-オン-2-イル)-3-メチル酪酸

例1と同様の手順で2-クロロセレン安息香酸クロリド5.1gとD,L-バリン2.5gとから得られる。

収量: 4.8g(理論の80%)、

融点: 177-179g。

#### 例16

L-2-(1,2-ベンゾイソセレンアゾール-3(2H)-オン-2-イル)-3-メチル酪酸

例1と同様の手順で2-クロロセレン安息香酸

融点: 158-160℃。

#### 例19

L-2-(1,2-ベンゾイソセレンアゾール-3(2H)-オン-2-イル)-4-メチル酪酸

例1と同様の手順で2-クロロセレン安息香酸クロリド10gとL-メチオニン6.5gとから得られる。

収量: 1g(理論の13%)、

融点: 171-172℃。

#### 例20

2-シクロヘキシルメチル-1,2-ベンゾイソセレンアゾール-3(2H)-オン

アミノメチルシクロヘキサン2.2g(0.02モル)とトリエチルアミン3.93g(0.04モル)とをジクロロメタン30ml中に溶解し、ついで氷で冷却しながら攪拌下で、窒素雰囲気中でジクロロメタン70ml中のo-クロロセレン安息香酸クロリド4.93g(0.02モル)の溶液に滴加する。溶液をさらに室温で一晩中攪拌してから濃縮する。残渣に水を加え、希塩酸でpH2にする。不溶性固

形分は吸引除去してからエタノール/水から二度再結晶する。

収量：2.55g (理論の44.7%)、

融点：155-156℃。

#### 例21

2-*t*-ブチル-1,2-ベンゾイソセリナゾール-3(2H)-オン

5℃において1.1NのNaOH 3.62ml中の*t*-ブチルアミン1.46g (0.02モル)の溶液にジイソプロピルエーテル38ml中のo-クロロセレン安息香酸クロリド5.08g (0.02モル)を1時間以内に滴加する。生成した沈澱を吸引除去し、少量のジエチルエーテルと水とを用いて洗浄する。不溶性の残渣をテトラヒドロフランから再結晶する。

収量：2.2g (理論の44%)、

融点：153-154℃。

#### 例22

2-ヘキシル-1,2-ベンゾイソセリナゾール-3(2H)-オン

融点：65℃。

#### 例25

2-ドデシル-1,2-ベンゾイソセリナゾール-3(2H)-オン

例21と同様の手順で2-クロロセレン安息香酸クロリド2.54gとドデシルアミン1.85gとから得られる。

収量：1.63g (理論の44.4%)、

融点：77-79℃。

#### 例26

6-クロロ-2-*t*-ブチル-1,2-ベンゾイソセリナゾール-3(2H)-オン

例21と同様の手順で2-クロロセレン安息香酸クロリド5.79gと*t*-ブチルアミン1.46gとから得られる。

収量2.1g (理論の36.2%)、

融点：245-247℃。

#### 例27

5-クロロ-2-オクチル-1,2-ベンゾイソセリナゾール-3(2H)-オン

例20と同様の手順によって2-クロロセレン安息香酸クロリド10gとヘキシルアミン13gとから得られる。

収量：5.78g (理論の51.6%)、

融点：90-94℃。

#### 例23

2-イソプロピル-1,2-ベンゾイソセリナゾール-3(2H)-オン

例21と同様の手順によって2-クロロセレン安息香酸クロリド12.7gとイソプロピルアミン2.95gとから得られる。

収量5.5g (理論の45.8%)、

融点：105-106℃。

#### 例24

2-オクチル-1,2-ベンゾイソセリナゾール-3(2H)-オン

例21と同様の手順で2-クロロセレン安息香酸クロリド2.54gとオクチルアミン1.29gとから得られる。

収量：1.46g (理論の46.9%)、

例21と同様の手順で5-クロロ-2-クロロセレン安息香酸クロリド5.79gとオクチルアミン2.585gとから得られる。

収量：2.85g (理論の41.3%)、

融点：224-226℃。

#### 例28

2-*t*-ブチル-5-ニトロ-ベンゾイソセリナゾール-3(2H)-オン

例21と同様の手順で2-クロロセレン-5-ニトロ安息香酸クロリド6.0gと*t*-ブチルアミン1.46gとから得られる。

収量：2.46g (理論の44%)、

融点：210-212℃。

#### 例29

2-*t*-ブチル-7-メチル-1,2-ベンゾイソセリナゾール-3(2H)-オン

例21と同様の手順で2-クロロセレン-3-メチル安息香酸クロリド5.79gと*t*-ブチルアミン1.46gとから得られる。

収量：2.58g (理論の44.6%)、

融点：202-206℃。

例30

2-ヒ-ブチル-7-ニトロ-1,2-ベンゾイ  
ソセレナゾール-3(2H)-オン

例21と同様の手順で2-クロロセレン-3-  
ニトロ安息香酸クロリド6.0gとヒ-ブチルアミ  
ン1.46gとから得られる。

収量：2.8g(理論の50.2%)、

融点：150℃。

特許出願人

ア-： ナターマン ウント コンパニー  
ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル  
ハフツング

特許出願代理人

弁理士 青 木 朋  
弁理士 西 館 和 之  
弁理士 森 田 憲 一  
弁理士 山 口 昭 之  
弁理士 西 山 雅 也

第1頁の続き

	識別記号	庁内整理番号
⑤Int.Cl. <sup>4</sup> A 61 K 31/41	ABG ABX ACS ADA	
C 07 D 517/04		7822-4C
// C 07 D 317/50		7822-4C
(C 07 D 517/04 293:00 317:00)		7330-4C 7822-4C

優先権主張 ②1985年4月27日③西ドイツ(DE)④P3515274.5

⑦発明者	クリスチャン ランバ ート	ベルギー国	デー-4540	バイス, プラスレン	アストリ 8
⑦発明者	ノルベル デロイ	ドイツ連邦共和国	デー-5020	フレヘン-バツヘム, ア ン デル ホルスヘツケ	11
⑦発明者	アンドレア ヒユッタ ー	ドイツ連邦共和国	デー-5000	ケルン 41	ブラウバイ ラー 133
⑦発明者	オイゲン, エツシエン ベルク	ドイツ連邦共和国	デー-5000	ケルン 41	ヒルゼベク 10